

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR G  
Internationales  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENT  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF I



WO 9606832A1

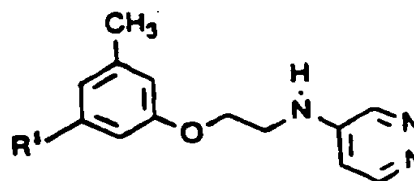
(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : C07D 237/22, 405/12, A61K 31/50		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/06832
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 7. März 1996 (07.03.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/03383		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 1995 (26.08.95)			
(30) Prioritätsdaten: P 44 30 757.8 30. August 1994 (30.08.94) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VON DER SAAL, Wolfgang [DE/DE]; Wachenbergstrasse 9, D-69469 Weinheim (DE). HECK, Reinhard [DE/DE]; Friedrichsd. Landstrasse 17, D-69412 Eberbach (DE). KUCZNIERZ, Ralf [DE/DE]; Lessingstrasse 1, D-68549 Ilvesheim (DE). LEINERT, Herbert [DE/DE]; Essigkamm 11, D-64646 Heppenheim (DE). STEGMEIER, Karlheinz [DE/DE]; Kirchbergstrasse 17, D-64646 Heppenheim (DE).			
(74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).			

(54) Title: NOVEL 4-AMINOPYRIDAZINES, METHOD OF PREPARING THEM AND DRUGS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE 4-AMINOPYRIDAZINE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG SOWIE DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Abstract

The invention concerns novel 4-aminopyridazines of general formula, (I), in which R<sup>1</sup> means the group R<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-O- or R<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>, wherein R<sup>2</sup> means a cycloalkyl group, an unsubstituted or substituted aryl or heteroaryl group, R<sup>3</sup> means a hydrogen atom, an alkyl or alkyloxyalkyl group, which can be unsubstituted or substituted one or more times by hydroxy groups, wherein the hydroxy groups can be substituted by alkyl, hydroxyalkyl, alkyloxyalkyl, hydroxyalkyloxyalkyl or alkylcarbonyl groups and wherein two vicinal hydroxy groups can each be linked by alkylidene groups, as well as hydrates, solvates and physiologically compatible salts thereof. The invention further concerns the optically active forms, racemates and diastereomer mixtures of these compounds, a method of preparing them and drugs containing these compounds and having a thrombin-inhibiting effect.



(I)

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft neue 4-Aminopyridazine der allgemeinen Formel (I), in der R<sup>1</sup> die Gruppe R<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-O- oder R<sup>2</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup> bedeutet, wobei R<sup>2</sup> einen Cycloalkylrest, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Heteroarylrest bedeutet, R<sup>3</sup> ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkyloxyalkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hydroxygruppen substituiert sein können, wobei die Hydroxygruppen durch Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkyloxyalkyl-, Hydroxyalkyloxyalkyl- oder Alkylcarbonylgruppen substituiert sein können und wobei jeweils zwei vicinale Hydroxygruppen durch Alkylidengruppen verknüpft sein können, sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomergemische dieser Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, mit thrombininhibierender Wirkung.

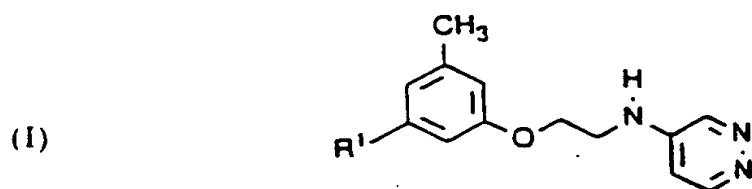
### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TC	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

## Neue 4-Aminopyridazine. Verfahren zu ihrer Herstellung sowie diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue 4-Aminopyridazine der allgemeinen Formel I



in der

$R^1$  die Gruppe  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-O- oder  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- bedeutet, wobei

$R^2$  eine Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste ein- oder mehrfach durch Nitro, Halogen, Nitril, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Phenylalkoxycarbonyl, Phenyl, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Aralkyloxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aralkylamino, Di-aralkyl-amino, Alkylsulfonylamino, Alkylcarbonylamino, Formylamino, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder Alkoxycarbonylalkyloxy substituiert sein können,

$R^3$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkyloxyalkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hydroxygruppen substituiert sein können, wobei die Hydroxygruppen durch Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkyloxyalkyl-, Hydroxyalkyloxyalkyl- oder Alkylcarbonylgruppen substituiert sein können und wobei je zwei vicinale Hydroxygruppen durch Alkyldengruppen verknüpft sein können.

sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomengemische dieser Verbindungen.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung der obigen Verbindungen, Arzneimittel, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Die Aminopyridazine der allgemeinen Formel I, ihre Solvate und ihre Salze hemmen sowohl die durch Thrombin induzierte Gerinnung von Fibrinogen im Blut als auch die durch Thrombin induzierte Aggregation der Blutplättchen. Sie verhindern damit die Entstehung von Gerinnungsthromben und von plättchenreichen Thromben und können bei der Bekämpfung und Verhütung von Krankheiten, wie Thrombose, Apoplexie, Herzinfarkt, Entzündungen und Arteriosklerose, verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen und verhindern die Bildung von Metastasen. Somit können sie als Antitumormittel eingesetzt werden.

Thrombin, das letzte Enzym der Gerinnungskaskade, spaltet Fibrinogen zu Fibrin, das durch den Faktor XIIIa quervernetzt und zu einem unlöslichen Gel wird, das die Matrix für einen Thrombus bildet. Thrombin aktiviert durch Proteolyse seines Rezeptors auf den Blutplättchen die Plättchenaggregation und trägt auf diesem Weg ebenfalls zur Thrombusbildung bei. Bei der Verletzung eines Blutgefäßes sind diese Prozesse notwendig, um eine Blutung zu stoppen. Unter normalen Umständen sind keine meßbaren Thrombin-Konzentrationen im Blutplasma vorhanden. Ansteigen der Thrombinkonzentration kann zur Ausbildung von Thromben und damit zu thromboembolischen Krankheiten führen, die vor allem in den Industriestaaten sehr häufig auftreten.

Thrombin wird im Plasma in Form des Prothrombins bereitgehalten und durch den Faktor Xa aus diesem freigesetzt. Thrombin aktiviert die Faktoren V, VIII und XI, wodurch dann der Faktor X in Xa umgewandelt wird. Thrombin katalysiert dadurch seine eigene Freisetzung, weshalb es zu sehr rasch ansteigenden Thrombin-Konzentrationen kommen kann.

Thrombin-Inhibitoren können deshalb die Freisetzung des Thrombins, die plättcheninduzierte und die plasmatische Blutgerinnung hemmen.

Neben Thrombin existieren noch eine ganze Reihe von Serinproteasen, die Peptidsubstrate neben einer basischen Aminosäure spalten. Um Nebenwirkungen gering zu halten, sollten die Thrombininhibitoren selektiv sein, d. h. sie sollten andere Serinproteasen nur wenig oder gar nicht hemmen. Besonders Trypsin als unspezifischste Serin-Protease kann von den verschiedensten Hemmern leicht gehemmt werden. Trypsin-hemmung kann zu Pankreas-Stimulation und zu Pankreas-Hypertrophie führen (J.D.Geratz. Am. J. Physiol. 216, (1969) S. 812).

Plasma enthält das Protein Plasminogen, das durch Aktivatoren in Plasmin umgewandelt wird. Plasmin ist ein proteolytisches Enzym, dessen Aktivität der des Trypsins ähnelt. Es dient zur Auflösung der Thromben, indem es Fibrin abbaut. Hemmung des Plasmins hätte also gerade den gegenteiligen Effekt, den man mit der Hemmung des Thrombins erzielen möchte.

Synthetische Thrombin-Inhibitoren sind schon lange bekannt. Ausgehend vom Fibrinogen, dem natürlichen Substrat des Thrombins, wurden Substanzen des (D)-Phe-Pro-Arg-Typs synthetisiert. Solche Tripeptide ahmen die Aminosäuresequenz vor der Spaltstelle am Fibrinogen nach. Um gute Inhibitoren zu erhalten, wurde die Carboxylatgruppe des Arginins dabei so verändert, daß die Hydroxygruppe des Serin-195 der active site des Thrombins mit ihr reagieren kann. Dies ist beispielsweise dadurch möglich, daß man die Carboxylatgruppe durch die Aldehydfunktion ersetzt. Entsprechende (D)-Phe-Pro-Arginale sind in der Patentanmeldung EP-A-185390 beschrieben.

Zu einem zweiten Typ von Thrombin-Inhibitoren wurde das als Trypsin-Inhibitor bekannte Benzamidin zur Grundlage genommen. Die so erhaltenen Inhibitoren unterscheiden sich von den (D)-Phe-Pro-Arg-Typen nicht nur im chemischen Aufbau, sondern auch in der Art der Inhibierung: das Serin-195 des Thrombins bindet nicht an diese Inhibitoren. Dies geht aus Röntgenstruktur-Untersuchungen eindeutig hervor (W. Bode, D. Turk, J. Stürzebecher, Eur. J. Biochem. 193, 175-182 (1990)). Zu dieser zweiten Klasse von Thrombin-Inhibitoren gehört das  $N\alpha$ -(2-Naphthylsulfonylglycyl)-4-amidino-(R,S)-phenylalanin-piperidid ("NAPAP", DD 235866).

Überraschend wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I, die keine strukturellen Gemeinsamkeiten mit den bekannten Thrombin-Inhibitoren aufweisen, selektive Thrombin-Inhibitoren sind.

Ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine Cycloalkylgruppe, so sind darunter Ringe mit drei bis sieben Kohlenstoffatomen zu verstehen. Ist  $R^2$  eine Arylgruppe, so versteht man darunter die Phenyl- und die Naphthylgruppe. Unter Heteroarylrest für  $R^2$  sind mono-, bi- und tricyclische Aromaten mit Heteroatomen wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel zu verstehen, bevorzugt Furan, Thiophen, Pyrrol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Pyridazin, Triazin, Tetrazin, Benzothiophen, Dibenzothiophen, Benzimidazol, Carbazol, Benzofuran, Benzofurazan, Benzo-2.1.3-thiadiazol, Chinolin, Isochinolin, Chinazolin.

Halogene als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste bedeuten Chlor-, Brom- und Iod-atome, bevorzugt aber Fluoratome.

Alkoxy-carbonylgruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste enthalten geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind die Methoxycarbonyl- und die Ethoxycarbonylgruppe.

Aralkoxy-carbonylgruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste enthalten eine mit einer  $C_1$ - $C_6$ -Alkylkette verknüpfte Phenylgruppe. Bevorzugt ist dabei die Benzyloxycarbonylgruppe.

Alkylgruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste sind geradkettig oder verzweigt und enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl- und die Hexylgruppe.

Alkoxygruppen als Substituenten der Aryl- oder Heteroarylreste enthalten 1 bis 6 Kohlenstoffatome und sind geradkettig oder verzweigt. Bevorzugt sind die Methoxy-, Ethoxy-, *n*-Propyloxy-, *i*-Propyloxy-, *n*-Butyloxy-, *i*-Butyloxy-, *tert.*-Butyloxy-, Pentyloxy- und die Hexyloxygruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkenyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Allyloxygruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkinyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Propargyloxygruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Aralkyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so ist darunter bevorzugt der Benzyloxyrest zu verstehen.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Methylthio, Methylsulfinyl- und die Methylsulfonylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkylamino- oder Dialkylaminorest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Methylamino, Dimethylamino- und die Diethylaminogruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  einen Aralkylaminorest oder einen Di-aralkylaminorest, so sind die Benzylaminogruppe und die Bis(benzyl)aminogruppe besonders bevorzugt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkylsulfonylaminorest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Methylsulfonylaminogruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkylcarbonylaminorest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vorzugsweise die Acetylaminogruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkylaminocarbonyl- oder Dialkylaminocarbonylrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Reste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, vor-

zugsweise die Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl- und die Diethylaminocarbonylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^2$  eine mit einem Alkoxycarbonylalkyloxyrest substituierte Aryl- oder Heteroarylgruppe, so ist dabei die Ethoxycarbonylmethoxygruppe besonders bevorzugt.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^3$  eine Alkylgruppe, sind darunter geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Bevorzugt sind die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl- und die Hexylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^3$  eine Alkyloxyalkylgruppe, sind unter den Alkylresten geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Bevorzugt sind die Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Propoxyethyl- und die Butoxyethylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^3$  eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte Alkylgruppe, sind darunter geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 1 bis 4 Hydroxygruppen zu verstehen. Bevorzugt sind die 2-Hydroxyethyl-, 2,3-Dihydroxypropyl- und die 2,3,4,5-Tetrahydroxypentylgruppe.

Bedeutet in der allgemeinen Formel I  $R^3$  eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte Alkyloxyalkylgruppe, sind die Alkyle gerade oder verzweigte Ketten mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und tragen 1 bis 4 Hydroxygruppen. Bevorzugt sind die 3-Methoxy-2-hydroxy-propyl-, 3-Ethoxy-2-hydroxy-propyl-, 3-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-hydroxy-propyl-, 3-(3-Hydroxy-propyloxy)-2-hydroxy-propyl-, 3-(4-Hydroxy-butoxy)-2-hydroxypropyl- und die 3-(1,2-Dihydroxy-ethoxy)-2-hydroxy-propylgruppe.

Sind die in der allgemeinen Formel I als Substituenten für die Alkyl- und Alkoxyalkylreste für  $R^3$  genannten Hydroxygruppen durch Alkyl-, Alkyloxyalkyl- oder Hydroxyalkyloxyalkylgruppen substituiert, so sind unter dem Begriff "alkyl" geradkettige oder verzweigte Alkylketten mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Bevorzugt als Substituenten für die Hydroxygruppen sind die Ethyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 2-ethoxy-ethyl- und die 2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethylgruppe.



Sind die in der allgemeinen Formel I als Substituenten für die Alkyl- und Alkoxyalkylreste für  $R^3$  genannten Hydroxygruppen durch Alkylcarbonylgruppen substituiert, so sind darunter geradkettige oder verzweigte Gruppen mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, bevorzugt die Acetyl-, Propanoyl-, Butanoyl- und die Pivaloylgruppe.

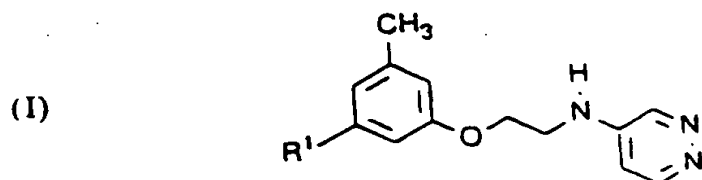
Sind die in der allgemeinen Formel I als Substituenten für die Alkyl- und Alkoxyalkylreste für  $R^3$  genannten Hydroxygruppen mehrfach vorhanden und in vicinaler Position durch Alkylidengruppen miteinander verknüpft, so enthalten die Alkylidengruppen 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Bevorzugt ist die 2-Propylidengruppe.

$R^1$  ist insbesondere die  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-O- und die  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>-Gruppe.

$R^2$  ist insbesondere eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogen (wie z.B. Fluor oder Chlor), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy (wie z.B. Methoxy), Carboxy, Benzyloxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyloxy (wie z.B. Ethoxycarbonylmethoxy), Phenyl, Nitril oder Thiocarbamoyl substituierte Phenylgruppe; eine Naphthyl-, Thienyl oder die Pyridylgruppe.

$R^3$  ist insbesondere ein Wasserstoffatom, eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe (wie z.B. die 2-Hydroxyethylgruppe, die 2,3-Dihydroxypropylgruppe oder die 2,3,4,5-Tetrahydroxypentylgruppe), eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe (wie z.B. die 3-Ethoxy-2-hydroxypropylgruppe, die 3-(4-Hydroxy-butoxy)-2-hydroxypropylgruppe oder die 3-(2,3-Dihydroxy-propyloxy)-2-hydroxy-propylgruppe), eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, deren Hydroxygruppen teilweise oder vollständig durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppen substituiert sind (wie z.B. die 3-(2-Methoxy-ethoxy)-2-hydroxy-propylgruppe), eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe, deren Hydroxygruppen teilweise oder vollständig durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppen substituiert sind (wie z.B. die 3-{2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-2-hydroxypropylgruppe), eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, deren Hydroxygruppen acyliert sind (wie z.B. die 2,3-Diacetoxy-propylgruppe), oder bei der zwei vicinale Hydroxygruppen über eine Alkylengruppe (wie z.B. die Isopropylidengruppe) miteinander verknüpft sind.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I.



in denen

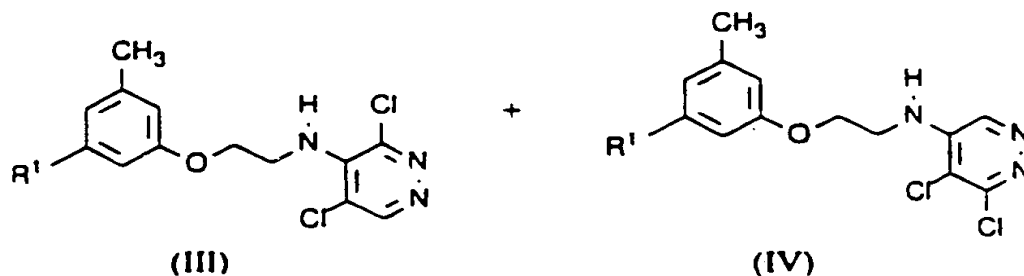
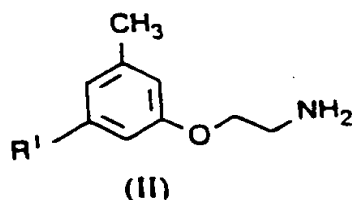
$R^1$  die Gruppen  $R^2-SO_2-O-$  oder  $R^2-SO_2-NR^3-$  bedeutet, wobei

$R^2$  eine Cyclohexyl-, Pyridinyl-, Thienyl-, Naphthyl-, oder eine unsubstituierte oder durch eine oder mehrere Fluoratome, Chloratome, Ethoxycarbonylmethoxy-, Methoxy-, Benzyloxycarbonyl-, Phenyl-, Nitril- oder Thiocarbamoylgruppen substituierte Phenylgruppe bedeutet,

$R^3$  ein Wasserstoffatom, eine 2,3-Dihydroxypropyl-, 2,3-Diacetoxy-propyl- oder eine 2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethylgruppe

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I geschieht nach an sich bekannten Verfahren.

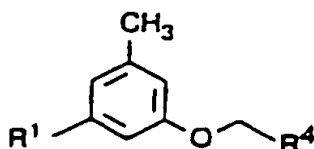
Man setzt die Amine der allgemeinen Formel II mit 3,4,5-Trichlorpyridazin um, erhält dabei eine Mischung der Dichlorpyridazine der allgemeinen Formeln III und IV, die man katalytisch hydriert und dabei die Verbindungen der allgemeinen Formel I erhält.



In den allgemeinen Formeln II, III und IV hat  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen. Die Umsetzungen der Amine der allgemeinen Formel II mit 3,4,5-Trichlorpyridazin führt man in einem inerten Lösungsmittel wie Toluol, Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid in Gegenwart eines Äquivalents oder eines geringen Überschusses einer Hilfsbase wie Triethylamin, Diisopropyl-ethylamin oder N-Methylmorpholin bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200 °C, zweckmäßig am Siedepunkt der Mischung durch. Dabei entstehen die 4-Alkylamino-3,5-dichlor-pyridazine der allgemeinen Formel III und die 5-Alkylamino-3,4-dichlorpyridazine der allgemeinen Formel IV. Diese Verbindungen lassen sich trennen, beispielsweise durch Kristallisation oder durch säulenchromatographische Methoden. Eine Trennung ist aber unnötig, weil aus beiden Verbindungen unter gleichen Bedingungen die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I entstehen. Vorzugsweise setzt man daher die entstandene Mischung der Verbindungen der allgemeinen Formel III und IV weiter um. Die Hydrierung dieser Mischung oder der vorher getrennten Einzelkomponenten geschieht in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium auf Kohle oder Raney-Nickel und in Gegenwart einer Base wie N-Methylmorpholin, Triethylamin, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Natriummethylat. Die Hydrierung gelingt auch in Abwesenheit einer Base.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II erhält man aus den Verbindungen der allgemeinen Formel V,

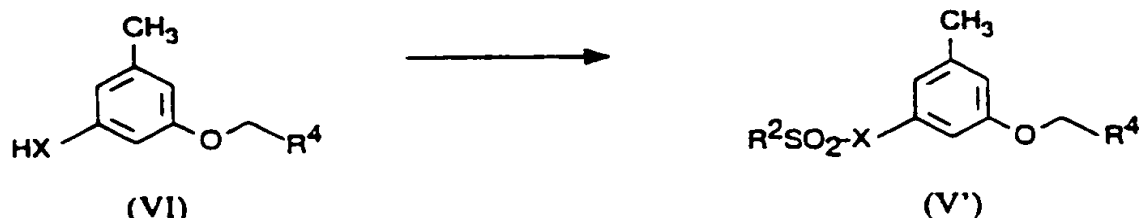
V



in der  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen hat und  $R^4$  die Nitrilgruppe -CN, die Amidgruppe -CONH<sub>2</sub> oder die Phthalimidogruppe ist. Die Freisetzung der Amino-methylfunktion der Verbindungen der allgemeinen Formel II aus dem Rest  $R^4$  der Verbindungen der allgemeinen Formel V geschieht in an sich bekannter Weise. Für den Fall, daß  $R^4$  die Nitrilgruppe bedeutet, geschieht dies durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, oder durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumborhydrid in Gegenwart von Trimethyl-

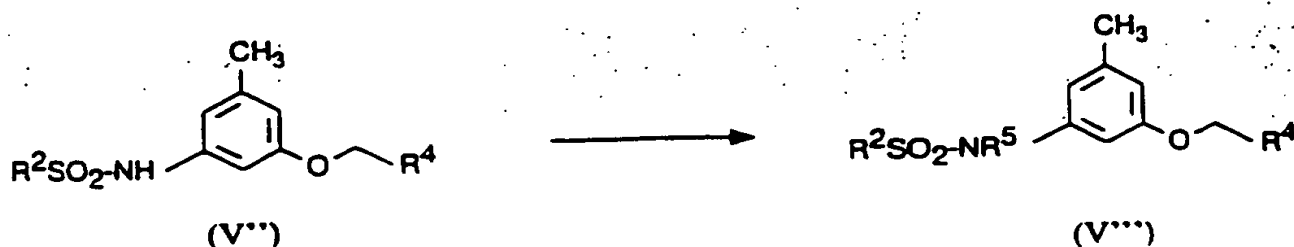
silylchlorid. Für den Fall, daß  $R^4$  die Amidgruppe bedeutet, geschieht dies durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder durch Lithiumborhydrid in Gegenwart von Trimethylsilylchlorid. Für den Fall, daß  $R^4$  die Phthalimidogruppe bedeutet, geschieht dies durch eine Säure wie Salzsäure, oder durch eine Base wie Natronlauge oder Kalilauge oder durch die Einwirkung von Hydrazinhydrat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel V stellt man her aus den Verbindungen der allgemeinen Formel VI.



in der  $R^4$  die oben angegebenen Bedeutungen hat und X ein Sauerstoffatom oder die Iminogruppe  $-\text{NH}-$  bedeutet. Dies geschieht durch Umsetzung mit den Sulfonsäurechloriden  $\text{R}^2\text{-SO}_2\text{Cl}$ , in denen  $\text{R}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat. Die Sulfonsäurechloride  $\text{R}^2\text{-SO}_2\text{Cl}$  sind käuflich oder können nach literaturbekannten Verfahren hergestellt werden (Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Thieme Verlag, Stuttgart 1955: S. 343; M. Quaedvlieg, Aliphatische Sulfonsäuren; S. 429; F. Muth, Aromatische Sulfonsäuren). Dabei entstehen zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formeln V', das ist derjenige Teil der Verbindungen der allgemeinen Formel V, in der  $\text{R}^1$  die Gruppe  $\text{R}^2\text{-SO}_2\text{O}-$  und die Gruppe  $\text{R}^2\text{-SO}_2\text{-NH}-$  bedeuten. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Alkaliacetat, Alkalihydroxid, Calciumoxid, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat oder mit organischen Basen wie Pyridin, Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Diisopropylethylamin, wobei als inerte Lösungsmittel z.B. Ether, Methylenchlorid, Dioxan, Toluol oder ein Überschuß des tertiären Amins dienen. Beim Einsatz anorganischer Säurebind r verwendet man als Reaktionsmedium z.B. Wasser, wäßriges Ethanol oder wäßriges Dioxan.

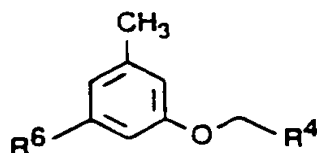
Die übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel V, nämlich die Verbindungen der allgemeinen Formel V''.



in der  $\text{R}^5$  die gleichen Bedeutungen wie  $\text{R}^3$  hat mit der Ausnahme von Wasserstoff, stellt man aus den Verbindungen der allgemeinen Formel V'' durch Alkylierung her. Als Alkylierungsmittel verwendet man Verbindungen der allgemeinen Formel  $\text{R}^5\text{-Z}$ , wobei  $\text{R}^5$  die gleiche Bedeutung wie  $\text{R}^3$  mit der Ausnahme des Wasserstoffatoms hat und Z eine reaktive Gruppe wie Halogen, vorzugsweise Brom, Chlor oder ein Sulfonat wie Toslyat bedeutet. Diese Reaktionen werden vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen  $-30^\circ\text{C}$  und  $100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise bei Raumtemperatur in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Calciumcarbonat durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VI erhält man aus den Verbindungen der allgemeinen Formel VII,

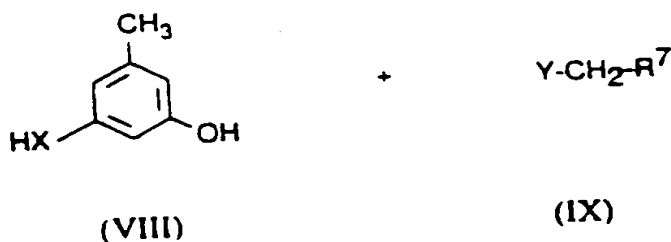
VII



in der  $\text{R}^4$  die oben genannten Bedeutungen hat und  $\text{R}^6$  eine geschützte Amino- oder Hydroxygruppe ist. Unter geschützten Aminogruppen versteht man bevorzugt die Benzyloxycarbonylaminogruppe  $-\text{NH}-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ , die *tert.* Butyloxycarbonylaminogruppe  $-\text{NH}-\text{CO}_2\text{-}t.\text{Bu.}$  oder die Phthalimidogruppe. Unter geschützter Hydroxygruppe versteht man bevorzugt Arylsulfonyloxy-Gruppen, bevorzugt die Phenylsulfonyloxy-Gruppe. Die Freisetzung der Aminogruppe oder der Hydroxygruppe geschieht in an sich bekannter Weise. Die Benzyloxycarbonylaminogruppe wandelt man durch Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators wie Raney-Nickel

oder Palladium auf Kohle, oder durch eine Säure wie konzentrierte Ameisensäure, Salzsäure oder mit Bromwasserstoff in Eisessig in die freie Aminogruppe um. Die *tert.* Butyloxycarbonylaminogruppe wandelt man durch eine Säure wie Salzsäure in Dioxan, Ameisensäure oder Trifluoressigsäure in die Aminogruppe um. Die Phthalimidogruppe wandelt man durch eine Säure wie Salzsäure, oder durch eine Base wie Natronlauge oder Kalilauge oder durch die Einwirkung von Hydrazinhydrat in die Aminogruppe um. Die Arylsulfonyloxy-Gruppen wandelt man durch Laugen, wie Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxid in die freie Hydroxygruppe um.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel VII stellt man her durch Umsetzung der Phenole der allgemeinen Formel VIII mit den Verbindungen der allgemeinen Formel IX.



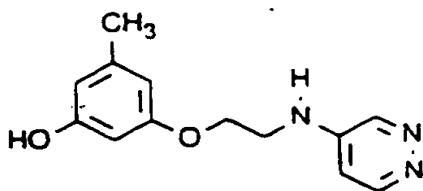
In den Verbindungen der allgemeinen Formel VIII hat X die oben angegebenen Bedeutungen. In den Verbindungen der allgemeinen Formel IX hat  $\text{R}^7$  die gleichen Bedeutungen wie  $\text{R}^4$  (Nitril-, Amid- oder Phthalimidogruppe) und die Carbonestergruppe. Y ist ein Chlor-, Brom- oder Iod-Atom oder eine Hydroxy- oder Arylsulfonyloxygruppe. Ist Y ein Chlor-, Brom- oder Iod-Atom oder eine Arylsulfonyloxygruppe, geschieht die Umsetzung vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aceton, Ether, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen  $-30^\circ\text{C}$  und  $100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumhydrid oder Kaliumcarbonat. Ist Y die Hydroxygruppe, geschieht die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart von Diazodicarbonsäure-diethylester oder -dipiperidid und Triphenylphosphin. Die Verbindungen der allgemeinen Formel VIII sind käuflich (wenn X das Sauerstoffatom bedeutet), oder literaturbekannt (F. Wessely, H. Eibel, G. Friedrich, Monatshefte Chem. 83, 24 - 30 (1952)). Bedeutet  $\text{R}^7$  die Carbonester-Gruppe, so wird diese nun verseift, vorzugsweise durch Kaliumhydroxid in Methanol und dann mit Ammoniak in die Amidgruppe  $\text{CONH}_2$  überführt. Diese Umwandlung kann mit Hilfe von  $\text{CH}_3\text{Al}(\text{Cl})\text{NH}_2$ , das man aus Trimethylaluminium und Ammoniumchlorid herstellt,

auch direkt ohne vorherige Verseifung erfolgen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX sind käuflich.

Gewisse Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nachträglich in andere Verbindungen der allgemeinen Formel I umwandeln.

Dies betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^1$  die Gruppe  $R^2$ - $SO_2$ -O- bedeutet. Durch Einwirkung von Basen in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise von Kaliumhydroxid in Ethanol, spaltet man den Rest  $R^2SO_2$ - ab und erhält zunächst die Zwischenstufen der allgemeinen Formel X

X



die man nun mit Sulfonsäurechloriden  $R^2SO_2Cl$  umsetzen kann, wobei  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen hat. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig unter Zusatz eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Alkaliacetat, Alkalihydroxid, Calciumoxid, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat oder mit organischen Basen wie Pyridin, Triethylamin, N-Methylmorpholin oder Di-isopropylmethylamin, wobei als inerte Lösungsmittel z.B. Ether, Methylenchlorid, Dioxan, Toluol oder ein Überschuß des tertiären Amins dienen. Beim Einsatz anorganischer Säurebinder verwendet man als Reaktionsmedium z.B. Wasser, wäßriges Ethanol oder wäßriges Dioxan.

Dies betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der  $R^2$  eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, die als Substituenten eine odere mehrere Benzyloxy-, oder Benzyloxycarbonylgruppen tragen. Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Palladium auf Kohle, wird die Benzylgruppe dabei durch das Wasserstoffatom ersetzt. Die Entfernung der Benzylgruppe gelingt auch durch Umsetzung mit einer starken Säure wie Trifluoressigsäure in Gegenwart von Mesitylen, Anisol oder Thioanisol.

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^2$  eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, die als Substituenten eine odere mehrere Chloratome tra-

gen. Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Palladium auf Kohle, wird das Chloratom dabei durch das Wasserstoffatom ersetzt.

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^2$  eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, die als Substituenten eine oder mehrere Nitrogruppen tragen. Durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Katalysators, vorzugsweise Palladium auf Kohle, wird die Nitrogruppe dabei durch die Aminogruppe ersetzt.

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^2$  eine Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, die als Substituenten eine oder mehrere Nitrilgruppen tragen. Durch Einwirkung von Schwefelwasserstoff wandelt man diese in die Thiocarbamoylgruppe um.

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^1$  die Gruppe  $R^2SO_2NR^3$ - bedeutet, wobei  $R^3$  eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte Alkyl- oder Alkoxyalkylgruppe ist. Durch Umsetzung mit aktivierten Carbonsäurederivaten, vorzugsweise Carbonsäurechloriden wie z. B. Acetylchlorid, werden die Hydroxygruppen acyliert.

Dies betrifft auch Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen  $R^1$  die Gruppe  $R^2SO_2NR^3$ - bedeutet, wobei  $R^3$  eine durch zwei vicinale Hydroxygruppen substituierte Alkyl- oder Alkoxyalkylgruppe ist. Durch Umsetzung mit Ketonen werden die beiden vicinalen Hydroxygruppen durch eine Alkylidengruppe verknüpft, z.B. bei der Verwendung von Aceton durch eine Isopropylidengruppe.

Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen der Verbindungen der Formel I sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, schweflige Säure oder Phosphorsäure, oder mit organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure oder Salicylsäure. Die Verbindungen der Formel I mit freier Carboxygruppe können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Tetramethylammoniumsalz.



Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge der Herstellung erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

Zu reinen Enantiomeren der Verbindungen der Formel I kommt man entweder durch Racematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Säuren oder Basen), oder indem man in die Synthese optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, z.B. in Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- und Citratpuffer, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren untoxische Salze) und hochmolekulare Polymere wie flüssiges Polyethylenoxid zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), tierische und pflanzliche Fette und feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Verbindungen werden üblicherweise in Mengen von 10-1500 mg pro Tag bezogen auf 75 kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, 2-3 mal pro Tag 1-2 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 5-500 mg zu verabreichen. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch einmal pro Tag 1-2 Tabletten mit 20-700 mg Wirkstoff gegeben werden müssen. Der Wirkstoff kann auch durch Injektion 1-8 mal pro Tag oder durch Dauerinfusion gegeben werden, wobei 50-2000 mg pro Tag normalerweise ausreichen.

Bevorzugt im Sinne der Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

1. N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
2. N-(2,3,4,5-Tetrahydroxy-pentyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
3. N-(3-Ethoxy-2-hydroxy-propyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
4. N-[2-Hydroxy-3-(4-hydroxy-butoxy)-propyl]-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
5. N-[(1,2-Dihydroxy-ethoxy)-2-hydroxy-propyl]-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
6. N-[2-Hydroxy-3-(2-methoxy-ethoxy)-propyl]-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
7. N-{2-[2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethyl}-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
8. N-(2-Hydroxy-3-{2-[2-(2-methoxy-ethoxy)-ethoxy]-ethoxy}-propyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid
9. N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-ethoxy-benzolsulfonamid
10. N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-propyloxy-benzolsulfonamid
11. N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-propyl-oxy)-benzolsulfonamid

12. N-(2,3-Dihydroxy-propyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-butoxy-benzolsulfonamid
13. N-(2,3,4,5-Tetrahydroxy-pentyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-propyloxy-benzolsulfonamid
14. N-(2,3,4,5-Tetrahydroxy-pentyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-(2-propyl-oxy)-benzolsulfonamid
15. N-(2,3,4,5-Tetrahydroxy-pentyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-butoxy-benzolsulfonamid

### Beispiel 1

#### N-{3-Methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-benzolsulfonamid

- a) 96 g (0.78 mol) 3-Hydroxy-5-methyl-anilin (F. Wessely, H. Eibel, G. Friedrich, Monatshefte Chem. 83, 24 - 30, (1952)) in 1.2 L Dioxan und 840 mL Wasser versetzte man mit 420 mL 2 N Natronlauge und unter Eiskühlung mit 171 g (0.78 mol) Di-tert.butyl-dicarbonat. Man rührte 12 h bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel i. Vak, säuerte unter Eiskühlung bis auf pH = 2 - 3 an und extrahierte mit Essigester. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 174 g (quantitativ) N-(tert.Butyloxycarbonyl)-3-hydroxy-5-methyl-anilin als Öl. MS (m/e) = 223.
- b) 132 g (0.59 mol) dieser Verbindung in 400 mL trockenem Dimethylformamid, 90 g (0.65 mol) Kaliumcarbonat und 69 mL (0.65 mol) Chloressigsäure-ethylester erhitzte man 3 h auf 70 °C. Man schüttete in 1 L Eiswasser, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 174 g (95%) 2-(3-tert.butyloxycarbonylamino-5-methyl-phenoxy)-essigsäure-ethylester als Öl. MS (m/e) = 309.

- c) 174 g (0.562 mol) dieser Verbindung versetzte man unter Eiskühlung mit 200 mL Trifluoressigsäure, rührte 2 h bei Raumtemperatur und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Den Rückstand versetzte man mit 2 N Salzsäure, extrahierte mit Essigester, stellte die wäßrige Phase alkalisch mit Natronlauge und extrahierte mit Essigester. Man trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 87.5 g (74%) 2-(3-Amin-5-methyl-phenyloxy)-essigsäure-ethylester als Öl. MS (m/e) = 209.
- d) 74.8 g (0.357 mol) dieser Verbindung, 54.5 mL (0.357 mol) Triethylamin und 50.3 mL (0.393 mol) Benzolsulfonylchlorid in 300 mL Dichlormethan rührte man 1 h bei Raumtemperatur. Man extrahierte mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 124 g (quant.) 2-(3-Phenylsulfonylamino-5-methyl-phenyloxy)-essigsäure-ethylester als Öl. MS m/e = 349.
- e) 124 g (357 mmol) dieser Verbindung und 60 g Kaliumhydroxid rührte man in 750 mL Ethanol 2 h bei 70 °C, filtrierte den Niederschlag, löste ihn in Wasser, säuerte mit 6 N Salzsäure an, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte den Rückstand mit Ether und erhielt 56 g (50%) 2-(3-Phenylsulfonylamino-5-methyl-phenyloxy)-essigsäure mit dem Fp. 156 - 159 °C.
- f) 9.6 g (30 mmol) dieser Verbindung und 3.3 mL (30 mmol) N-Methylmorpholin in 70 mL Dichlormethan kühlte man auf -20 °C und tropfte 4.3 mL (33 mmol) Isobutylchlorformiat zu. Man tropfte den Ansatz in -20 °C kalte methanolische Ammoniak-Lösung und isolierte den Niederschlag. Man erhielt 8.7 g (91%) 2-(3-Phenylsulfonylamino-5-methyl-phenyloxy)-acetamid mit dem Fp. 237 - 239 °C.
- g) 8.6 g (27 mmol) dieser Verbindung und 3.1 g (81 mmol) Lithiumaluminiumhydrid erhitzte man in 150 mL Tetrahydrofuran 2 h unter Rückfluß zum Sieden, tropfte Wasser zu, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Essigester auf und extrahierte mit Wasser. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 7.0 g (84%) N-[3-(2-Aminoethoxy)-5-methyl-phenyl]-benzolsulfonamid als Öl. MS (m/e) = 306.

- h) 5.8 g (19 mmol) dieser Verbindung, 3.5 g (19 mmol) 3,4,5-Trichlor-pyridazin und 22.6 mL (19 mmol) Triethylamin in 70 mL Tetrahydrofuran rührte man 2 h bei 120 °C, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., gab Wasser zu und extrahierte mit Essigester. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 2.4 g (28%) einer Mischung aus N-{3-[2-(3,5-Dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-benzolsulfonamid und N-{3-[2-(2,3-Dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-benzolsulfonamid als Öl. MS (m/e) = 453.
- i) 300 mg (0.7 mmol) dieser Verbindung hydrierte man in 20 mL Methanol in Gegenwart von 100 mg Raney-Nickel 16 h bei Normaldruck und Raumtemperatur. Man filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Wasser auf, stellte mit verdünnter Natronlauge alkalisch, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 200 mg (79%) der Titelverbindung als amorphe Masse. MS (m/e) = 384.

## Beispiel 2

### Benzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester

- a) 24.8 g (200 mmol) 5-Methyl-resorcin, 200 mL Ether, 400 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 28.2 mL (220 mmol) Benzolsulfonylchlorid rührte man 2 d bei Raumtemperatur, trennte die organische Phase ab, extrahierte die wäßrige Phase mit Ether, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 52 g (quant.) Benzolsulfonsäure-3-hydroxy-5-methyl-phenylester. Fp. 108 - 110 °C.
- b) 51.1 g (193 mmol) dieser Verbindung, 28.0 g (203 mmol) Kaliumcarbonat und 12.7 mL (203 mmol) Chloracetonitril in 220 mL Dimethylformamid rührte man 2 h bei 70 °C. Man gab Wasser zu, extrahierte mit Essigester, extrahierte die organische Phase mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man erhielt 58 g (quant.) 3-Benzolsulfonyloxy-5-methyl-phenyloxy-acetonitril als Öl. MS (m/e) = 303.

- c) 30 g (99 mmol) dieser Verbindung in 100 mL Tetrahydrofuran tropfte man zu 10 g (460 mmol) Lithiumborhydrid und 100 mL (790 mmol) Chlortrimethylsilan in 150 mL Tetrahydrofuran. Man zersetzte mit Wasser, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., gab Wasser zum Rückstand und extrahierte mit Essigester. Man trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 24.4 g (80%) Benzolsulfonsäure-3-(2-Amino-ethoxy)-5-methyl-phenylester als Öl. MS (m/e) = 307.
- d) Diese Verbindung setzte man um wie in Bsp. 1h) beschrieben und erhielt in quantitativer Ausbeute eine Mischung aus Benzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(2,3-dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester und Benzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(3,5-dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester als Öl. MS (m/e) = 454.
- e) Diese Verbindung hydrierte man wie in Bsp. 1i) beschrieben und erhielt in 86% Ausbeute die Titelverbindung mit dem Fp. 129 - 132 °C.

### **Beispiel 3**

#### **2-Chlor-benzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester**

- a) 1.0 g (2.6 mmol) der Verbindung aus Bsp. 2) und 0.15 g (13 mmol) Kaliumhydroxid in 5 mL Ethanol rührte man 2 d bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Wasser auf, stellte mit 2 N Salzsäure neutral, extrahierte mit Essigester, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 0.3 g (47%) N-(4-Pyridazinyl)-N-[2-(3-hydroxy-5-methyl-phenyloxy)-ethyl]-amin mit dem Fp. 193 - 195 °C.
- b) 0.5 g (2 mmol) dieser Verbindung, 0.44 mL (4 mmol) N-Methylmorpholin, und 0.42 g (2 mmol) 2-Chlorbenzolsulfonylchlorid in 5 mL Tetrahydrofuran rührte man 3 h bei 60 °C. Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Wasser auf, extrahierte mit Dichlormethan, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., filtrierte den oligen Rückstand über Kieselgel und erhielt 190 mg (23%) der Titelverbindung mit dem Fp. 138 - 139 °C.

**Beispiel 4**

Pyridin-3-sulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester

erhielt man in 52% Ausbeute analog Bsp.3) indem man in Stufe 3b) Pyridin-3-sulfonylchlorid einsetzte. Fp. 131 - 132 °C.

**Beispiel 5**

Thiophen-2-sulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester

erhielt man in 21% Ausbeute analog Bsp.3) indem man in Stufe 3b) Thiophen-2-sulfonylchlorid einsetzte. Fp. 127 °C.

**Beispiel 6**

3-Chlorbenzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester

erhielt man in 27% Ausbeute analog Bsp.3) indem man in Stufe 3b) 3-Chlorbenzolsulfonylchlorid einsetzte. Fp. 137 - 139 °C.

**Beispiel 7**

2,3,5,6-Tetramethylbenzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester

erhielt man in 37% Ausbeute analog Bsp.3) indem man in Stufe 3b) 2,3,5,6-Tetramethylbenzolsulfonylchlorid einsetzte. Fp. 113 - 117 °C.

**Beispiel 8**

2-{3-Methyl-5-[2-(pyridiazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenoxy-sulfonyl}-benzoesäure

300 mg (1.2 mmol) der Verbindung aus Bsp. 3a) und 220 mg (1.2 mmol) 2-Sulfobenzoesäure-anhydrid erhitzte man 1 h auf 210 °C, trennte den Rückstand säulenchromatographisch (Säule: 25 cm lang, Durchmesser 4 cm; Material:

LiChrosphere RP 18 12  $\mu\text{m}$  select B; Laufmittel Methanol / Phosphatpuffer pH = 7.8 (40 : 60)). Aus den entsprechenden Fraktionen entfernte man das Lösungsmittel bis fast zur Trockene, und erhielt 70 mg der Titelverbindung mit dem Fp.  $> 250^\circ\text{C}$ . MS (m/e) = 429.

### **Beispiel 9**

#### **3-Cyanobenzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester**

erhielt man in 17% Ausbeute analog Bsp.3) indem man in Stufe 3b) 3-Cyanobenzolsulfonylchlorid einsetzte. Fp.  $130 - 133^\circ\text{C}$ .

### **Beispiel 10**

#### **3-Thiocarbamoyl-benzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester**

In eine Lösung von 1.5 g (3.7 mmol) 3-Cyanobenzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester (Beispiel 9) und 2.0 mL Triethylamin in 20 mL Pyridin leitete man Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung ein (ca. 30 min). Nach 2 h bei Raumtemperatur entfernte man das Lösungsmittel i. Vak., versetzte den Rückstand mit Wasser, extrahierte mit Essigester, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Methanol auf und filtrierte über Kieselgel (Dichlormethan : Methanol = 98 : 2). Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt die Titelverbindung in 87% Ausbeute als gelbe Kristalle mit dem Fp.  $76 - 78^\circ\text{C}$ .

### **Beispiel 11**

#### **4-Cyanobenzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester**

erhielt man in 60% Ausbeute analog Bsp.3) indem man in Stufe 3b) 4-Cyanobenzolsulfonylchlorid einsetzte. Fp.  $180 - 182^\circ\text{C}$ .



**Beispiel 12**

4-Thiocarbamoyl-benzolsulfonsäure-3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenylester

erhielt man in 85% Ausbeute aus der Titelverbindung von Beispiel 11 analog dem Beispiel 10. Fp. 166 - 168 °C.

**Beispiel 13**

(3-{3-Methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenoxy-sulfonyl}-phenoxy)-essigsäureethylester

erhielt man in 45% Ausbeute analog dem Beispiel 3) indem man in Stufe 3b) 3-Ethoxycarbonylmethoxy-benzolsulfonylchlorid an Stelle des 3-Chlorbenzolsulfonylchlorids einsetzte. Öl. MS m/e = 487.

**Beispiel 14**

2-{3-Methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenoxy-sulfonyl}-benzoesäurebenzylester

erhielt man in 21% Ausbeute analog Bsp.3) indem man in Stufe 3b) 2-Benzyl oxycarbonyl-benzolsulfonylchlorid einsetzte. Öl. MS m/e = 519.

**Beispiel 15**

N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid

- a) 36.0 g (292 mmol) 3-Amino-5-methylphenol und 73.5 g (496 mmol) Phthalsäureanhydrid erhitzte man in 280 mL Eisessig 2 h unter Rückfluß zum Sieden. Man gab Wasser zu, erhitzte kurz, ließ abkühlen und filtrierte. Man erhielt 59.6 g

(80%) 2-(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion mit dem Fp. 174 - 175 °C.

- b) 59 g (233 mmol) 2-(3-Hydroxy-5-methyl-phenyl)-isoindol-1,3-dion, 44 mL (700 mmol) Chloracetonitril und 96.7 g (700 mmol) Kaliumcarbonat erhitzte man in 300 mL trockenem Dimethylformamid 4 h auf 80 °C. Man goß auf 2 L Wasser, filtrierte und erhielt 60.5 g (89%) [3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-methyl-phenoxy]-acetonitril mit dem Fp. 156 - 157 °C.
- c) 30.0 g (103 mmol) [3-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-5-methyl-phenoxy]-acetonitril und 6.0 mL (123 mmol) Hydrazinhydrat in 500 mL Ethanol rührte man 4 h bei Raumtemperatur, saugte den Niederschlag ab, digerierte mit Ether und erhielt 16.7 g (quant.) (3-Amino-5-methyl-phenoxy)-acetonitril mit dem Fp. 76 - 77 °C.
- d) Zu 8.9 g (55 mmol) (3-Amino-5-methyl-phenoxy)-acetonitril und 7.6 mL (55 mmol) Triethylamin in 70 mL Dichlormethan man bei 10 °C portionsweise 11.4 g (55 mmol) 2-Methoxy-benzolsulfonylchlorid, rührte 1 h bei Raumtemperatur, extrahierte mit Wasser, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak, digerierte den Rückstand mit Ether und erhielt 8.5 g (46%) N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid mit dem Fp. 156 - 157 °C.
- e) 18.8 mL (151 mmol) (2,2-Dimethyl-[1,3]dioxolan-4-yl)-methanol und 28.6 g (150 mmol) Toluol-4-sulfonylchlorid rührte man in 7 mL Pyridin 16 h bei Raumtemperatur, goß auf 400 mL Wasser, extrahierte zweimal mit Essigester, wusch die vereinigten Essigesterphasen mit Wasser, trocknete die organische Phase mit Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 38.2 g (88%) Toluol-4-sulfonsäure-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-ester als farbloses Öl. MS (m/e) = 286.
- f) Zu 31.5 g (95 mmol) N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid in 100 mL trockenem Dimethylformamid gab man 3.0 g (125 mmol) Natriumhydrid und 30.5 g (105 mmol) Toluol-4-sulfonsäure-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-ester, erhitzte 3 d auf 130 °C, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., gab Wasser zum Rückstand, extrahierte mit Essigester.

trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., und filtrierte den Rückstand über 300 mL Kieselgel (Essigester : Isohexan = 1:1). Man entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 31.4 g (74%) N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-N-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan)-4-ylmethyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid als fast farbloses Öl. MS (m/e) = 446.

- g) Zu 9.2 g (420 mmol) Lithiumborhydrid in 300 mL trockenem Tetrahydrofuran tropfte man unter Eiskühlung 106 mL (840 mmol) Chlortrimethylsilan, rührte 1 h bei Raumtemperatur, tropfte eine Lösung von 31.4 g (70 mmol) N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-N-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan)-4-ylmethyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid in 100 mL Tetrahydrofuran zu, rührte 1 h bei Raumtemperatur, gab Wasser zu und entfernte das Lösungsmittel i. Vak. Man löste den Rückstand in Wasser, extrahierte mit Essigester und dampfte die wäßrige Phase zur Trockne ein. Man erhielt 27.1 g (95%) N-[3-(2-Amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid als farbloses Öl. MS (m/e) = 410.
- h) Aus 19.4 g (47 mmol) N-[3-(2-Amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid, 6.9 mL (51 mmol) Triethylamin und 9.2 g (51 mmol) 3,4,5-Trichlorpyridazin in 300 mL trockenem Tetrahydrofuran erhielt man nach der Vorschrift von Beispiel 1h) 26.2 g (quant.) einer Mischung von N-{3-[2-(3,5-Dichlorpyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid und N-{3-[2-(3,4-Dichlorpyridazin-5-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-N-(2,3-dihydroxypropyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid als Öl. MS (m/e)=557.
- i) Diese Mischung hydrierte man in 500 mL Methanol in Gegenwart von 19.5 g (143 mmol) Kaliumcarbonat und 2 g 10% Palladium auf Kohle. Man filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., filtrierte den Rückstand über Kieselgel (Dichlormethan : methanolischer Ammoniak = 95 : 5), entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 8.1 g (35%) der Titelverbindung als amorphe Masse. MS (m/e) = 488.

**Beispiel 16**

N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-benzolsulfonamid

erhielt man analog dem Beispiel 15, indem man in der Stufe d) an Stelle von 2-Methoxybenzolsulfonylchlorid Benzolsulfonylchlorid einsetzte. Ausbeute 67%.  
amorph. MS m/e = 458.

**Beispiel 17**

N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-fluor-benzolsulfonamid

erhielt man analog dem Beispiel 15, indem man in der Stufe d) an Stelle von 2-Methoxybenzolsulfonylchlorid 2-Fluor-benzolsulfonylchlorid einsetzte. Ausbeute 80%.  
amorph. MS m/e = 476.

**Beispiel 18**

N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-4-fluor-2-methyl-benzolsulfonamid

erhielt man analog dem Beispiel 15, indem man in der Stufe d) an Stelle von 2-Methoxybenzolsulfonylchlorid 4-Fluor-2-methyl-benzolsulfonylchlorid einsetzte.  
Ausbeute 71%. amorph. MS m/e = 490.

**Beispiel 19**

N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-biphenyl}-2-sulfonamid

erhielt man analog dem Beispiel 15, indem man in der Stufe d) an Stelle von 2-Methoxybenzolsulfonylchlorid Biphenyl-2-sulfonylchlorid einsetzte. Ausbeute 85%.  
Amorph. MS m/e = 534.

**Beispiel 20****N-{3-Methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid**

- a) 24.9 g (75 mmol) N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid (Beispiel 15d) und 8.3 g (220 mmol) Lithiumaluminiumhydrid erhitzte man in 250 mL trockenem Tetrahydrofuran 2 h unter Rückfluß zum Sieden. Man gab Wasser zu, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., digerierte mit Wasser und erhielt 10.8 g (41%) N-[3-(2-Aminoethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methoxy-benzolsulfonamid mit dem Fp. 133 - 135 °C.
- b) Daraus erhielt man analog dem Bsp. 1h) 14.5 g (quant.) einer Mischung aus N-{3-[2-(3,5-Dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-benzolsulfonamid und N-{3-[2-(2,3-Dichlor-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-benzolsulfonamid als Öl. MS (m/e) = 483.
- c) Daraus erhielt man analog dem Bsp. 1i) in 65% Ausbeute die Titelverbindung mit dem Fp. 212 - 214 °C.

**Beispiel 21****Essigsäure-2-acetoxy-3-((2-methoxybenzolsulfonyl)-(3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino))-ethoxy]-phenyl)-amino)-propylester**

1.0 g (2 mmol) N-(2,3-Dihydroxypropyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid (Beispiel 15) und 0.92 mL (13 mmol) Acetylchlorid in 10 mL Eisessig rührte man 60 h bei Raumtemperatur, entfernte das Lösungsmittel i. Vak., nahm den Rückstand in Dichlormethan auf, extrahierte mit wäßriger Bicarbonatlösung, trocknete die organische Phase über Natriumsulfat, filtrierte, entfernte das Lösungsmittel i. Vak. und erhielt 1.1 g (quant.) der Titelverbindung als Öl. MS (m/e) = 572.

**Beispiel 22**

N-{3-Methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-cyclohexansulfonamid

erhielt man in 41% Ausbeute analog dem Bsp. 20. Amorph. MS m/e = 390. Das Ausgangsmaterial (N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-cyclohexansulfonamid erhielt man analog dem Bsp. 15d), indem man Cyclohexansulfonylchlorid an Stelle des 2-Methoxybenzolsulfonylchlorids verwendete.

**Beispiel 23**

Naphthalin-1-sulfonsäure-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxolan-4-ylmethyl)-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-amid

erhielt man in 32% Ausbeute analog dem Beispiel 15, indem man in der Stufe d) 1-Naphthalinsulfonylchlorid an Stelle des 2-Methoxybenzolsulfonylchlorids einsetzte. Amorph. MS m/e = 548.

**Beispiel 24**

N-(2,3,4,5-Tetrahydroxy-pentyl)-N-{3-methyl-5-[2-(pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-phenyl}-2-methoxy-benzolsulfonamid

- a) Analog dem Beispiel 15e stellte man aus (2,2,2',2'-Tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-yl)-methanol, das man aus Xylit und Aceton erhielt, und Toluolsulfonsäurechlorid in 65% Ausbeute Toluol-4-sulfonsäure-2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-methyl-ester her. Fp. 74 - 76 °C.
- b) Aus Toluol-4-sulfonsäure-2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-methyl-ester und N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-benzolsulfonamid (Bsp. 15d) stellte man analog Beispiel 15f N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-N-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-ylmethyl)-benzolsulfonamid in 72% Ausbeute her. Fp. 128 - 132 °C.
- c) Aus N-(3-Cyanomethoxy-5-methyl-phenyl)-2-methoxy-N-(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4']bi[[1,3]dioxolanyl]-5-ylmethyl)-benzolsulfonamid stellte man durch

Reduktion analog dem Beispiel 15g N-[3-(2-Amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methoxy-N-(2,3,4,5-tetrahydroxy-pentyl)-benzolsulfonamid in 36% Ausbeute her. Öl. MS (m/e) = 470.

- d) Durch Umsetzung von N-[3-(2-Amino-ethoxy)-5-methyl-phenyl]-2-methoxy-N-(2,3,4,5-tetrahydroxy-pentyl)-benzolsulfonamid mit 3,4,5-Trichlorpyridazin erhielt man analog dem Beispiel 15h eine Mischung aus N-{3-[2-(3,5-Dichloro-pyridazin-4-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methoxy-N(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4]bi[[1,3]dioxolanyl]-5-ylmethyl)benzolsulfonamid und N-{3-[2-(3,4-Dichloro-pyridazin-5-ylamino)-ethoxy]-5-methyl-phenyl}-2-methoxy-N(2,2,2',2'-tetramethyl-[4,4]bi[[1,3]dioxolanyl]-5-ylmethyl)benzolsulfonamid als Öl in 65% Ausbeute. MS (m/e) = 617.
- e) Daraus erhielt man durch Hydrierung analog dem Beispiel 15i die Titelverbindung in 30% Ausbeute als farbloses Öl. MS (m/e) = 549.

### **Beispiel 25:**

### **Pharmakologische Versuchsbeschreibung**

#### **Thrombinzeit**

Ein in der klinischen Gerinnungsdiagnostik gebräuchlicher Test ist die Thrombinzeit. Dieser Parameter erfaßt die Thrombinwirkung auf Fibrinogen und die Gerinnungselbstbildung. Inhibitoren von Thrombin bewirken eine Verlängerung der Thrombinzeit.

Zur Plasmagewinnung wurden 9 Teile frisches Blut gesunder Spender mit einem Teil Natriumcitratlösung (0.11 Mol/L) gemischt und bei ca. 3000 U/min 10 min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Das Plasma wurde abpipettiert und kann bei Raumtemperatur ca. 8 h aufbewahrt werden.

200 µL Citratplasma wurden in einem Kugelkoagulometer (KC10 der Firma Ame-  
lung) 2 min bei 37 °C inkubiert. Zu 190 µL vortemperiertem Thrombin-Reagenz  
(Boehringer Mannheim GmbH; enthält ca. 3 U/mL Pferdethrombin und 0.0125 M  
Ca<sup>++</sup>) gab man 10 µL Dimethylsulfoxid (DMSO) oder eine Lösung der Wirksubstanz

in DMSO. Mit Zugabe dieser 200  $\mu$ L Lösung zum Plasma wurde eine Stoppuhr gestartet und der Zeitpunkt bis zum Eintritt der Gerinnung bestimmt. Die Thrombinzeit betrug bei den Kontrollmessungen ca. 24 sec. und wurde durch die Wirksubstanzen deutlich verlängert.

In der folgenden Tabelle sind die gemessenen Thrombinzeiten in Sekunden als Differenz zur Kontrolle angegeben. Die Konzentrationen der Wirksubstanzen im Humanplasma betrugen 50  $\mu$ M (TT50), und 5  $\mu$ M (TT5).

### Thrombin-Inhibierung

Die kinetischen Messungen wurden in 0.1 M Phosphatpuffer, der 0.2 M Kochsalz und 0.5% Polyethylenglycol 6000 enthielt, bei einem pH = 7.5 und 25 °C mit dem Substrat H-(D)-Phe-Pro-Arg-pNA: Kabi) und humanem  $\alpha$ -Thrombin (Sigma, spezifische Aktivität = 2150 NIH-units/mg) in Polystyrol-Halbmikroküvetten in einem Gesamtvolumen von 1 mL durchgeführt.

In einem Vorversuch wurde mit jeder Wirksubstanz bestimmt, ob sie Thrombin schnell oder langsam inhibiert. Dazu wurde die Reaktion einmal durch Zugabe von 0.03 NIH-units Thrombin zu einer 100  $\mu$ M-Lösung des Substrats und des Wirkstoffs gestartet. In einem zweiten Versuch wurde Substrat zu einer 5 min inkubierten Lösung des Thrombins und des Wirkstoffs gegeben. Die Zunahme der Konzentration von p-Nitroanilin mit der Zeit wurde spektroskopisch (UV-VIS-Spektrophotometer Lambda-2 der Firma Perkin-Elmer) bei 405 nm 12 min verfolgt.

Da die bei beiden Versuchen erhaltenen Messkurven linear und parallel waren, handelt es sich bei den Wirkstoffen der folgenden Tabelle um schnelle Thrombin-Inhibitoren.

Die Inhibitionskonstanten  $K_i$  wurden dann wie folgt bestimmt. Das Substrat wurde in den Konzentrationen 100  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 20  $\mu$ M eingesetzt und bei jeder Substratkonzentration eine Messung ohne Inhibitor und drei Messungen in Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen der in der folgenden Tabelle aufgeführten Inhibitoren durchgeführt. Die Reaktionen wurden durch Zugabe von Thrombin gestartet. Die Zunahme der Extinktion bei 405 nm durch das entstehende p-Nitroanilin über einen



Zeitraum von 12 min verfolgt. Im Abstand von 20 sec wurden Messpunkte (Zeit vs. Extinktion) auf einen PC übertragen. Aus den Daten wurde die Geschwindigkeiten  $V_0$  (Extinktionsänderung pro sec; Messungen ohne Inhibitor) und  $V_i$  (Messungen mit Inhibitor) durch lineare Regression bestimmt. Benutzt wurde nur der Teil jeder Messung, bei dem sich die Substratkonzentration um weniger als 15% vermindert hatte. Aus einer Meßreihe (konstante Inhibitorkonzentration, variable Substratkonzentrationen) bestimmte man  $K_m'$  und  $V_{max}$  durch nichtlinearen Fit auf die Gleichung

$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{[S] + K_m'}$$

Aus den gesamten Meßreihen berechnete man schließlich  $K_i$  durch nichtlinearen Fit auf die Gleichung

$$V = \frac{V_{max} \cdot [S]}{K_m \cdot (1 + [S]/K_i) + [S]}$$

Die Michaeliskonstante  $K_m$  betrug in allen Messungen  $3.8 \pm 2 \mu\text{M}$ .

Die Inhibitionskonstanten  $K_i$  der Wirksubstanzen sind in der folgenden Tabelle in der Einheit  $\mu\text{M}$  angegeben.

#### Inhibierung von Trypsin und Plasmin

10 mg Bovines pancreatisches Trypsin (Sigma) wurden in 100 mL 1 mM Salzsäure gelöst und im Kühlschrank aufbewahrt. 20  $\mu\text{L}$  davon wurden mit 980  $\mu\text{L}$  1 mM Salzsäure versetzt. 25  $\mu\text{L}$  davon wurde für jede Messung verwendet. Die Messung wurde wie für Thrombin beschrieben durchgeführt.  $K_m = 45 \mu\text{M}$ .

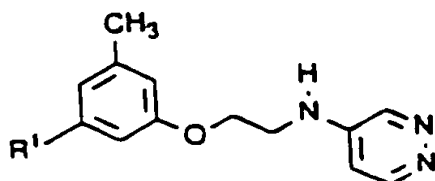
Die Messungen mit humanem Plasmin (Sigma, 10 Units) wurden mit dem Substrat S-2251 (H-(D)-Val-Leu-Lys-pNA, Kabi) wie für Thrombin beschrieben durchgeführt. Pro Messung wurden 0.01 Units Plasmin verwendet.  $K_m = 250 \mu\text{M}$ .

Verbindung aus Beispiel	TT50	TT5	Ki [ $\mu$ M] Thrombin
1	126	23	0.07
4	194	38	0.06
9	128	31	0.14
10	71	13	0.17
11	81	18	0.20
13	49	0	0.09
22	90	11	0.35

Eine Trypsin- und Plasmininhibierung wurde für die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht festgestellt.

Patentansprüche

## 1. 4-Aminopyridazine der allgemeinen Formel I



(I).

in der

$R^1$  die Gruppe  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-O- oder  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- bedeutet, wobei

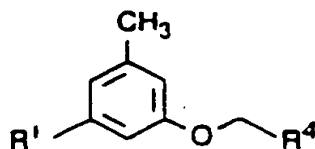
$R^2$  eine Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylgruppe bedeutet, wobei die Aryl- oder Heteroarylreste ein- oder mehrfach durch Nitro, Halogen, Nitril, Hydroxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl, Phenylalkoxycarbonyl, Phenyl, Alkyl, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy, Aralkyloxy, Alkylthio, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Aralkylamino, Di-aralkyl-amino, Alkylsulfonylamino, Alkylcarbonylamino, Formylamino, Carbamoyl, Thiocarbamoyl, Alkylaminocarbonyl, Dialkylaminocarbonyl oder Alkoxycarbonylalkyloxy substituiert sein können.

$R^3$  ein Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Alkyloxyalkylgruppe bedeutet, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hydroxygruppen substituiert sein können, wobei die Hydroxygruppen durch Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkyloxyalkyl-, Hydroxyalkyloxyalkyl- oder Alkylcarbonylgruppen substituiert sein können und wobei jeweils zwei vicinale Hydroxygruppen durch Alkyldengruppen verknüpft sein können.

sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verträgliche Salze davon. Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate und die Diastereomengemische dieser Verbindungen.

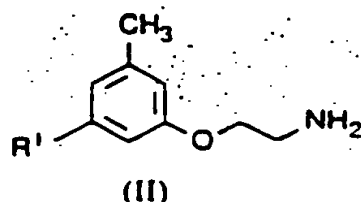
2. 4-Aminopyridazine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, wobei  $R^1$  die Gruppe  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-O- oder  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>- bedeutet.
3. 4-Aminopyridazine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei  $R^2$  eine unsubstituierte oder ein- oder mehrfach durch Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, Carboxy, Benzyloxycarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxycarbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyloxy, Phenyl, Nitril oder Thiocarbamoyl substituierte Phenylgruppe, eine Naphthyl-, Thienyl oder die Pyridylgruppe bedeutet.
4. 4-Aminopyridazine der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, wobei  $R^3$  ist ein Wasserstoffatom, eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, deren Hydroxygruppen teilweise oder vollständig durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppen substituiert sind, eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppe, deren Hydroxygruppen teilweise oder vollständig durch C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylgruppen substituiert sind, eine durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituierte C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylgruppe, deren Hydroxygruppen acyliert sind, oder bei der zwei vicinale Hydroxygruppen über eine Alkylengruppe miteinander verknüpft sind.
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin man eine Verbindung der allgemeinen Formel V

V

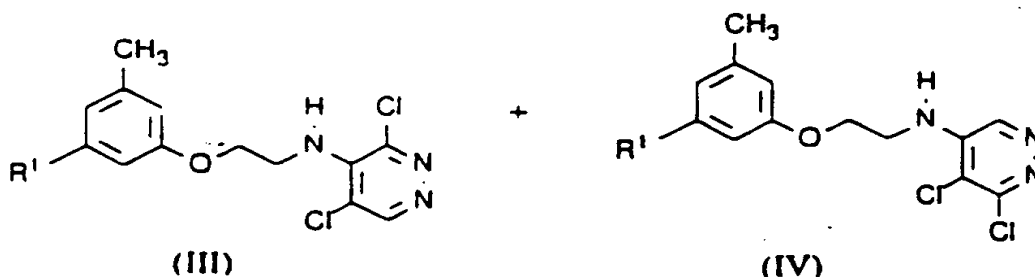


in der  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen hat und  $R^4$  die Nitrilgruppe -CN, die Amidgruppe -CONH<sub>2</sub> reduziert, oder worin  $R^4$  die Phthalimidogruppe bedeutet, verseift und die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel II

II



in der  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit 3,4,5-Trichlorpyridazin in eine Mischung der Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV

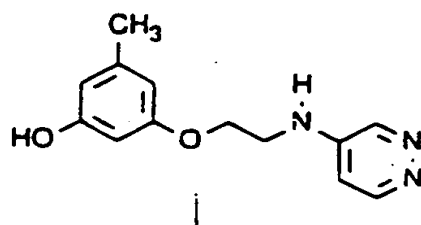


in der  $R^1$  die oben angegebenen Bedeutungen hat, umwandelt und diese Mischung katalytisch hydriert.

und dann gewünschtenfalls die Verbindungen der allgemeinen Formel I in physiologisch verträgliche Salze, Hydrate, Solvate, oder optische Isomeren umwandelt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, wobei  $R^1$  die  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-O-Gruppe ist, worin man Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei  $R^1$  die  $R^2$ -SO<sub>2</sub>-O-Gruppe ist, verseift zu den Verbindungen der allgemeinen Formel X

X



und diese mit Sulfonsäurechloriden  $R^2-SO_2Cl$ , wobei  $R^2$  die angegebenen Bedeutungen hat, umgesetzt.

7. Pharmazeutische Zubereitungen, die mindestens eine der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 enthalten und zusätzlich einen pharmazeutischen Träger und Hilfsstoffe.
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen und zur Behandlung thromboembolischer Erkrankungen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.

PCT/EP 95/03383

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D237/22 C07D405/12 A61K31/50

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 193 853 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES.) 10 September 1986 see claims -----	1,7,8

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 1995

Date of mailing of the international search report

20. 12. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. ( + 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax ( + 31-70) 340-3016

Authorized officer

Francois, J

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 95/03383

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0193853	10-09-86	AU-B- 592100	04-01-90
		AU-B- 6012086	28-01-88
		CA-A- 1297876	24-03-92
		JP-B- 6041454	01-06-94
		JP-A- 62005967	12-01-87
		US-A- 4783462	08-11-88
-----			



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. Aktenzeichen

PCT/EP 95/03383

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 C07D237/22 C07D405/12 A61K31/50

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 193 853 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES.) 10. September 1986 siehe Ansprüche -----	1,7,8

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- \* A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \* E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \* L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \* O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \* P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\* T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\* X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\* Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\* a\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Dezember 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

20. 12. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Francois, J

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 95/03383

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0193853	10-09-86	AU-B- 592100	04-01-90
		AU-B- 6012086	28-01-88
		CA-A- 1297876	24-03-92
		JP-B- 6041454	01-06-94
		JP-A- 62005967	12-01-87
		US-A- 4783462	08-11-88
-----			